УДК: 004.93; 519.6 https://doi.org/10.15407/jai2023.03.010

С.В. Барановський[1], А.Я. Бомба[2]
[1,2]Національний університет водного господарства та природокористування, Україна
вул. Соборна, 11, м. Рівне, 33028
[1]svbaranovsky@gmail.com
[2]abomba@ukr.net
[1]https://orcid.org/0000-0002-8056-2980
[2]https://orcid.org/0000-0001-5528-4192

АВТОМАТИЗОВАНЕ УПРАВЛІННЯ ІМУННОЮ ВІДПОВІДДЮ НА ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Анотація. Проблеми, що виникли в результаті швидкого поширення нової коронавірусної інфекції COVID-19 та неспроможності закладів охорони здоров'я своєчасно надати потрібну медичну допомогу великій кількості пацієнтів, засвідчили необхідність розробки нових підходів щодо діагностування та формування персоналізованих програм лікування. Важливим у цьому напрямку є розробка і впровадження спеціалізованих систем підтримки прийняття рішень на основі інтеграції експертних систем аналізу і інтерпретації медичних даних та інструментарію математичного моделювання. Для формування ефективних програм лікування необхідно забезпечити наявність надійного інструментарію прогнозування динаміки захворювання в умовах зовнішніх лікувальних впливів, різних механізмів захисту, просторових ефектів, змішаних інфекцій тощо. Метою даної роботи є узагальнення базової моделі вірусної інфекції для прогнозування комплексного керованого впливу на розвиток захворювання адсорбційної та імунної терапії з урахуванням дифузійного збурення та температурної реакції організму, що є важливим елементом спеціалізованих систем прийняття рішень щодо формування ефективних програм лікування. Для знаходження розв'язку вихідної модельної сингулярно збуреної задачі із запізненнями модернізовано процедуру поетапного чисельно-асимптотичного наближення розв'язків відповідної спеціальним чином побудованої послідовності задач без запізнення. На основі отриманих результатів комп'ютерного моделювання підтверджено, що введення адсорбентів у періоди інтенсивного зростання кількості вірусних елементів дає можливість достатньо ефективно зменшити швидкість їх розмноження, а, отже, забезпечує додатковий спосіб керування кількістю антигенів в організмі та недопущення надкритичного їх зростання. Підкреслено, що урахування особливостей дії адсорбційних препаратів є важливим для прийняття оптимізованих рішень щодо застосування адсорбційної терапії.

Ключові слова: модель інфекційного захворювання, адсорбційна терапія, асимптотичні методи.

S. Baranovsky[1], A. Bomba[2]
[1,2]National University of Water and Environmental Engineering, Ukraine
11, Soborna Str., Rivne, 33028
[1]svbaranovsky@gmail.com
[2]abomba@ukr.net
[1]https://orcid.org/0000-0002-8056-2980
[2]https://orcid.org/0000-0001-5528-4192

AUTOMATED CONTROL OF THE IMMUNE RESPONSE TO THE CAUSANTS OF INFECTIOUS DISEASE

Abstract. The problems that arose as a result of the rapid spread of the new coronavirus infection COVID-19 and the inability of health care institutions to provide the necessary medical care to a large number of patients in a timely manner showed the need to develop new approaches to diagnosis and the formation of an individual treatment program. Important in this direction is the development and implementation of specialized decision support systems based on the integration of expert systems for the analysis and interpretation of medical data and mathematical modeling tools. In order to form effective treatment programs, it is necessary to ensure the availability of reliable tools for predicting the dynamics of the disease in the conditions of external medical influences, various protection mechanisms, spatial effects, mixed infections etc. The purpose of this work is to generalize the basic model of viral infection to predict the complex controlled influence of adsorption and immune therapy on the development of the disease, taking into account diffusion disturbance and temperature response of the body, which is an important element of specialized decision-making systems for the formation of effective treatment programs. To find the solution of the original model singularly perturbed problem with delays, the procedure of stepwise numerical asymptotic approximation of the solutions of the corresponding specially constructed sequence of problems without delay has been

modernized. Based on the obtained results of computer modeling, it was confirmed that the introduction of adsorbents during periods of intensive growth of the number of viral elements makes it possible to sufficiently effectively reduce the rate of their reproduction, and, therefore, provides an additional way of controlling the number of antigens in the body and preventing their supercritical growth. It is emphasized that taking into account the features of the action of adsorption drugs is important for making optimized decisions regarding the use of adsorption therapy.

Keywords: infectious disease model, adsorption therapy, asymptotic methods.

Вступ

Виникнення та швидке поширення нової коронавірусної інфекції COVID-19, що було визнано надзвичайною ситуацією міжнародного значення та спричинило запровадження безпрецедентних заходів у всьому світі, з поміж іншого, стало свідченням того, наскільки високий рівень загрози для людства несуть в собі інфекційні захворювання. Поява у короткий термін великої кількості інфікованих COVID-19 також вказала на неготовність наявних національних систем охорони здоров’я надати своєчасну та належного рівня медичну допомогу усім хворим. Цю проблему посилювало і те, що потужність реагування імунних систем різних пацієнтів на нову коронавірусну інфекцію виявилась досить різною, що зумовило появу і різних форм прояву цієї хвороби та можливість розвитку у них досить широкого спектру ускладнень. Такі особливості протікання COVID-19 і інших інфекційних захворювань зумовлюють необхідність більш швидкого реагування на них, що включає, зокрема, як діагностування вірусної інфекції на стадії її розвитку в організмі, так і формування відповідної оптимізованої та персоналізованої програми лікування. Одним із напрямків вирішення цієї проблеми є розробка і широке впровадження у медичну практику спеціалізованих систем підтримки прийняття рішень на основі інтеграції експертних систем з аналізу і інтерпретації медичних даних та інструментарію математичного моделювання.

Постановка проблеми

Зазначимо, що описана в [1] так звана найпростіша модель вірусного захворювання забезпечує можливість для прогнозування загальних закономірностей протікання хвороби з урахуванням базових механізмів імунної відповіді гуморального типу. Незважаючи на невелику кількість змінних, ця модель, з поміж іншого, дає можливість, залежно від ефективності імунної відповіді на вірусні елементи, виділити різні форми протікання хвороби: субклінічну, гостру, хронічну та летальну, що суттєво впливає на вибір стратегії лікування захворювання. А побудовані за загальною методологією моделі противірусної та протибактеріальної імунної відповіді [1] забезпечують ще й можливість прогнозувати розвиток відповідних видів захворювань з урахуванням особливостей як гуморального, так і клітинного типів імунного захисту організму. Поряд з цим, при формуванні ефективних програм лікування з допомогою спеціалізованих систем підтримки прийняття рішень необхідно також забезпечити наявність інструментарію для прогнозування динаміки захворювання в умовах зовнішніх лікувальних впливів, інших механізмів захисту, змішаних інфекцій, просторових ефектів тощо.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Наведені в [1] вже класичні моделі імунної відповіді створюють основу для розробки різного роду їх узагальнень і модифікацій [2]. Зокрема, в [3] наведена модифікація базової моделі інфекційного захворювання для побудови дискретного керування імунною відповіддю, а в [4] представлено підхід для побудови розподіленого керування, що забезпечує більш швидкий вихід на стаціонарний стан. В роботі [5] на основі спеціальним чином модифікованої моделі противірусної імунної відповіді досліджено різні сценарії імунної реакції організму на коронавірусну інфекцію COVID-19 в умовах імунодефіциту та імунотерапії.

В [6] представлено підхід для урахування впливу на розвиток вірусної інфекції малого дифузійного розсіювання діючих чинників, а також показано, що урахуван-

ня цього ефекту призводить до очікуваного зменшення модельної концентрації антигенів в епіцентрі зараження, а отже і до зниження прогнозної «гостроти» протікання хвороби. В [7] такий підхід розвинуто для узагальнення моделі класичної противірусної імунної відповіді, а в [8, 9] класичну модель інфекційного захворювання модифіковано для урахуванням дифузійних збурень відповідно в умовах фармакотерапії та імунотерапії. Поряд з цим потрібно зазначити, що моделі інфекційних захворювань з дифузійними компонентами на сьогодні є ще малопоширеними. Приклади таких моделей наведені в [10-14].

Для прогнозування терапевтичних ефектів, що виникають внаслідок введення в організм лікарських препаратів (зокрема, за допомогою шприца чи крапельниці), в [15] запропоновано модифікацію базової моделі шляхом введення додаткових компонентів, які дають можливість враховувати відповідні зосереджені впливи. А в [16] представлено узагальнення моделі противірусної імунної відповіді для комплексного урахування дифузійних збурень, температурної реакції організму, логістичної динаміки антигенів та зосереджених впливів.

Поряд з цим зазначимо, що згідно засвідченої медичної практики застосування адсорбційних препаратів в умовах інфекційного захворювання дає можливість підвищити лікувальний ефект традиційних терапевтичних методів, а також забезпечує додатковий інструмент для контролю за розвитком хвороби.

Мета дослідження

Метою даної роботи є узагальнення моделі інфекційного захворювання з урахуванням дифузійних збурень, зосереджених впливів та адсорбційної терапії для побудови ефективного управління імунною відповіддю на збудників вірусного захворювання.

Виклад основного матеріалу

Розвиток процесу інфекційного захворювання з урахуванням дифузійного збурення в умовах температурної реакції організму та застосування адсорбційних препаратів для зручності викладу опишемо (для простоти викладок) в області $G=\{(x,t):\ -\infty<x<+\infty,\ t>0\}$ такою сингулярно збуреною системою нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням τ:

$$\begin{aligned}
&\frac{\partial V}{\partial t}=\omega^V+(\beta(\theta)-\gamma F)V+\varepsilon D^V\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}-\\
&\qquad -u^W\varepsilon D_*^W\left(\frac{\partial W}{\partial r}\right)\Bigg|_{r=R},\\
&\frac{\partial W}{\partial t}=u^W\varepsilon^2 D^W\left(\frac{\partial^2 W}{\partial r^2}+\frac{2}{r}\frac{\partial W}{\partial r}\right),\\
&\frac{\partial C}{\partial t}=\xi(m)\alpha(\theta)F(t-\tau)\cdot V(t-\tau)-\\
&\qquad -\mu_C(C-C^*)+\varepsilon^2 D^C\frac{\partial^2 C}{\partial x^2},\\
&\frac{\partial F}{\partial t}=u^F+\rho C-(\mu_f+\eta\gamma V)F+\\
&\qquad +\varepsilon D^F\frac{\partial^2 F}{\partial x^2},\\
&\frac{\partial m}{\partial t}=\sigma V-\mu_m m+\varepsilon^2 D^m\frac{\partial^2 m}{\partial x^2},\\
&\frac{\partial \theta}{\partial t}=\alpha_T VF-\mu_T(\theta-\theta^*)+\varepsilon D_\theta\frac{\partial^2\theta}{\partial x^2}
\end{aligned}\tag{1}$$

за умов

$$\begin{aligned}
&C(x,0)=C^0(x),\ m(x,0)=m^0(x),\\
&\theta(x,0)=\theta^0(x),\ V(x,\tilde t)=V^0(x,\tilde t),\\
&F(x,\tilde t)=F^0(x,\tilde t),\ -\tau\le\tilde t\le 0,\\
&W(x,r,0)=W^0(x,r),\ \frac{\partial W(x,0,t)}{\partial r}=0,\\
&W(x,R,t)=\kappa\cdot V(x,t),
\end{aligned}\tag{2}$$

де $V(x,t)$, $F(x,t)$, $C(x,t)$, $m(x,t)$, $\theta(x,t)$ – відповідно концентрації антигенів, специфічних їм імунних агентів, імунологічних клітин, значення відносної характеристики ураження органу-мішені та температури у точці x в момент часу t; $W(x,r,t)$ – концентрації антигенів в мікропорах частинок адсорбенту (для простоти викладок вважатимемо, що вони мають форму куль радіуса R з центром в точці x); $\kappa>0$ – константа адсорбційної рівноваги; $\beta(\theta)=$ $=\beta_0/(1+\beta_1(\theta-\theta^*))$ – залежний від температури організму темп розмноження антигенів, $\beta_1=const>0$; γ – коефіцієнт, що визначає результат взаємодії антигенів з імунними агентами; τ – запізнення в часі; μ_C – величина, обернена тривалості життя

плазматичних клітин;

$\alpha(\theta)=\alpha_0(1+\alpha_1(\theta-\theta^*))$ – залежний від температури організму коефіцієнт стимулювання імунної системи, $\alpha_1=const>0$; C^* – концентрація імунологічних клітин у здоровому організмі; ρ – швидкість виробництва власних імунних агентів однією імунологічною клітиною; μ_f – величина, обернена тривалості існування імунних агентів; η – витрати імунних агентів на нейтралізацію одного антигену; σ – темп ураження клітин органу-мішені; μ_m – швидкість відновлення органу-мішені; $\theta^*(x)$ – розподіл температури в здоровому організмі;

$$\alpha_T=\begin{cases}0, & VF<(VF)^*,\\ \alpha_T^*, & VF\ge(VF)^*;\end{cases}$$

$(VF)^*$ – порогове значення VF - комплексів, при якому підвищення температури ще не стимулюється (тут прийнята гіпотеза, що температура тіла залежить від концентрації VF - комплексів), $\alpha_T^*=const>0$; εD^V, εD^F, $\varepsilon^2 D^C$, $\varepsilon^2 D^m$ εD_θ – коефіцієнти дифузійного розсіювання відповідних антигенів, імунних агентів, імунологічних та уражених клітин, теплопровідності, $\varepsilon^2 D^W$ – коефіцієнт дифузійного розсіювання антигенів в мікропорах адсорбенту, εD_*^W – коефіцієнт, що характеризує вплив дифузійного розсіювання антигенів у мікропорах адсорбенту на їх дифузійне розсіювання в середовищі організму, ε – параметр, що характеризує малий вплив дифузійних та адсорбційних компонентів на розвиток процесу у порівнянні з іншими його складовими: $C^0(x)$, $m^0(x)$, $\theta^0(x)$, $V^0(x,\tilde{t})$, $F^0(x,\tilde{t})$, $W^0(x,r)$ – обмежені достатньо гладкі функції. Функція $\xi(m)$ забезпечує урахування ефекту зниження інтенсивності розмноження імунологічних клітин при значному ураженні органу-мішені, функції $\omega^V(x,t)$, $u^F(x,t)$ призначені для урахування, зокрема, зосереджених змін концентрацій антигенів та імунних агентів [15, 16]. Функцію $u^W(x,t)$, яка забезпечує «запуск» механізму поглинання антигенів частинками адсорбенту у визначені моменти часу, представимо у вигляді:

$$u^W(x,t)=\sum_{k=1}^{n_W}\frac{e^{\delta_{W_k}(t-t_{W_k})}}{1+e^{\delta_{W_k}(t-t_{W_k})}}.$$

Для знаходження розв'язку задачі (1)-(2) із запізненням, як і в [6-9, 15, 16], скористаємось відповідною покроковою процедурою, замінивши її послідовністю задач без запізнення на кожному з проміжків $s\tau\le t\le(s+1)\tau$, $s=0,1,...$ із забезпеченням необхідної гладкості цього розв'язку при $t=\tau,\,2\tau,\,...$:

$$\begin{aligned}
&\frac{\partial V_{(s)}}{\partial t}=\omega_{(s)}^V+(\beta(\theta_{(s)})-\gamma F_{(s)})V_{(s)}+\varepsilon D^V\frac{\partial^2 V_{(s)}}{\partial x^2}-\\
&\quad -u_{(s)}^W\varepsilon D_*^W\left.\left(\frac{\partial W_{(s)}}{\partial r}\right)\right|_{r=R},\\
&\frac{\partial W_{(s)}}{\partial t}=u_{(s)}^W\varepsilon^2 D^W\left(\frac{\partial^2 W_{(s)}}{\partial r^2}+\frac{2}{r}\frac{\partial W_{(s)}}{\partial r}\right),\\
&\frac{\partial C_{(s)}}{\partial t}=\xi(m_{(s)})\alpha(\theta_{(s)})\Psi_{(s)}-\\
&\quad -\mu_C(C_{(s)}-C^*)+\varepsilon^2 D^C\frac{\partial^2 C_{(s)}}{\partial x^2},\\
&\frac{\partial F_{(s)}}{\partial t}=u_{(s)}^F+\rho C_{(s)}-(\mu_f+\eta\gamma V_{(s)})F_{(s)}+\\
&\quad +\varepsilon D^F\frac{\partial^2 F_{(s)}}{\partial x^2},\\
&\frac{\partial m_{(s)}}{\partial t}=\sigma V_{(s)}-\mu_m m_{(s)}+\varepsilon^2 D^m\frac{\partial^2 m_{(s)}}{\partial x^2},\\
&\frac{\partial \theta_{(s)}}{\partial t}=\alpha_T V_{(s)}F_{(s)}-\mu_T(\theta_{(s)}-\theta^*)+\varepsilon D_\theta\frac{\partial^2\theta_{(s)}}{\partial x^2},
\end{aligned}\tag{3}$$

$$\begin{aligned}
&C_{(s)}(x,s\tau)=C_{(s-1)}(x,s\tau),\ m_{(s)}(x,s\tau)=\\
&=m_{(s-1)}(x,s\tau),\ \theta_{(s)}(x,s\tau)=\theta_{(s-1)}(x,s\tau),\\
&V_{(s)}(x,s\tau)=V_{(s-1)}(x,s\tau),\ F_{(s)}(x,s\tau)=\\
&=F_{(s-1)}(x,s\tau),\ W_{(s)}(x,r,s\tau)=W_{(s-1)}(x,s\tau),\\
&W_{(s)}(x,R,t)=\kappa V_{(s)}(x,t),\ \frac{\partial W_{(s)}(x,0,t)}{\partial r}=0,
\end{aligned}\tag{4}$$

де $C_{-1}(x,0)=C^0(x)$, $m_{-1}(x,0)=m^0(x)$, $\theta_{-1}(x,0)=\theta^0(x)$, $V_{-1}(x,0)=V^0(x,0)$, $F_{-1}(x,0)=F^0(x,0)$, $W_{-1}(x,r,0)=W^0(x,r)$, $\Psi_{(0)}(x,t)=F^0(x,t-\tau)V^0(x,t-\tau)$, $\Psi_{(s)}(x,t)=$ $=F_{(s-1)}(x,t-\tau)V_{(s-1)}(x,t-\tau)$ ($s=1,2,...$).

Зважаючи на те, що дифузійне розсіювання діючих чинників процесу є малим, для наближення розв'язків часткових син-

гулярно збурених задач (3)-(4) на кожному з вказаних вище часових проміжків застосуємо чисельно-асимптотичний метод, формально представивши їх у вигляді асимптотичних рядів [6-9, 15, 16].

Автоматизоване формування ефективної програми лікування інфекційного захворювання передбачає, зокрема, розроблення такого управління імунною відповіддю організму, яке забезпечуватиме рівень гостроти протікання хвороби та темп відновлення ураженого органу-мішені у наперед визначених допустимих межах. Відшукання такого управління зумовлює наявність інструментарію надійного прогнозування розвитку хвороби за різних ситуаційних станів та умов застосування різного роду керуючих зовнішніх впливів. Наявність в організмі різних захисних механізмів ускладнює класичну постановку задачі управління відповідною комплексною реакцією на виявлені вірусні елементи з однозначно обраним критерієм оптимальності. Крім того, в реальних ситуаціях досить складно з потрібною точністю спрогнозувати силу імунної відповіді в умовах застосування різних видів лікувальних препаратів, а також різних способів їх введення. Таким чином, для корегування терапевтичного впливу на розвиток інфекційної хвороби виникає потреба періодично в процесі лікування оцінювати рівень ураження організму та стан імунної системи. В цих умовах контроль та корекцію динаміки інфекційного захворювання раціонально здійснювати із застосуванням дискретного адаптивного управління імунною відповіддю [17]. Згідно цього підходу спочатку визначається траєкторія «бажаної» імунної відповіді у вигляді множини точок $V(t_i)=V_i^*$, $i=\overline{1,N}$. Далі з набору кусково-сталих на відрізку $[0,T]$ функцій $U=\{u(t):\ u(t)=u_{i-1}\in[0,B],\, t\in[t_{i-1},t_i),\, i=\overline{1,N},$ $u(T)=u_{N-1}\}$ за результатами інтегрування вихідної модельної задачі з управління на проміжках $[t_{i-1},t_i]$, $i=1,...,N$ при фіксованих значеннях u_{i-1} визначають управління $u(t)$, яке забезпечує мінімізацію функції $\Phi(u_{i-1})=V(u_{i-1},t_i)-V_i^*$.

У результаті застосування адсорбційних препаратів в моделі (1)-(2) «запуск» механізму поглинання антигенів адсорбентами описується функцією u^W для управління динамікою вірусного захворювання, при якій очікується зниження кількості збудників цієї інфекції. А, отже, для знешкодження меншої кількості антигенів необхідна буде і менша кількість антитіл, які виробляються імунною системою чи вводяться шляхом ін’єкцій (введення в організм донорських антитіл у моделі (1)-(2) описується ще однією функцію управління u^F). Таким чином, відповідне дискретне адаптивне управління імунною відповіддю на збудників вірусної інфекції в умовах адсорбційної терапії та температурної реакції організму представимо у вигляді такого алгоритму. На початку почергово для кожного проміжку $[t_{i-1},t_i]$, $i=1,...,N$ знаходимо управління u_{i-1}^W, яке, за умови $u_{i-1}^F=0$, мінімізує функцію $\Phi(u_{i-1}^W,u_{i-1}^F)=V(u_{i-1}^W,u_{i-1}^F,t_i)-V_i^*$. У випадку, коли за такого управління на цьому проміжку досягається рівність $\Phi(u_{i-1}^W,u_{i-1}^F)=V(u_{i-1}^W,0,t_i)-V_i^*=0$, переходимо до наступного проміжку. В іншому ж випадку – фіксуємо знайдене значення $u_{i-1}^W=\hat{u}_{i-1}^W$ та переходимо до відшукання значення u_{i-1}^F, яке забезпечує мінімізацію функції $\Phi(u_{i-1}^W,u_{i-1}^F)=V(\hat{u}_{i-1}^W)_{i-1},u_{i-1}^F,t_i)-V_i^*$. При цьому, природно вважати, що функції u^W та u^F є обмеженими: $0\le u^W\le u_{\max}^W$, $0\le u^F\le u_{\max}^F$.

Числові експерименти

Здатність адсорбційних речовин поглинати вірусні елементи забезпечує можливість здійснювати додатковий коригуючий вплив на розвиток вірусної інфекції, що є досить важливим, зокрема, у періоди загострення хвороби. Проведення числових експериментів були зосереджені на дослідженні прогнозного впливу адсорбції на модельну динаміку інфекційного захворювання.

На рис. 1 представлено прогнозні динаміки кількості антигенів в епіцентрі зараження у випадках, коли: ефект дифузій-

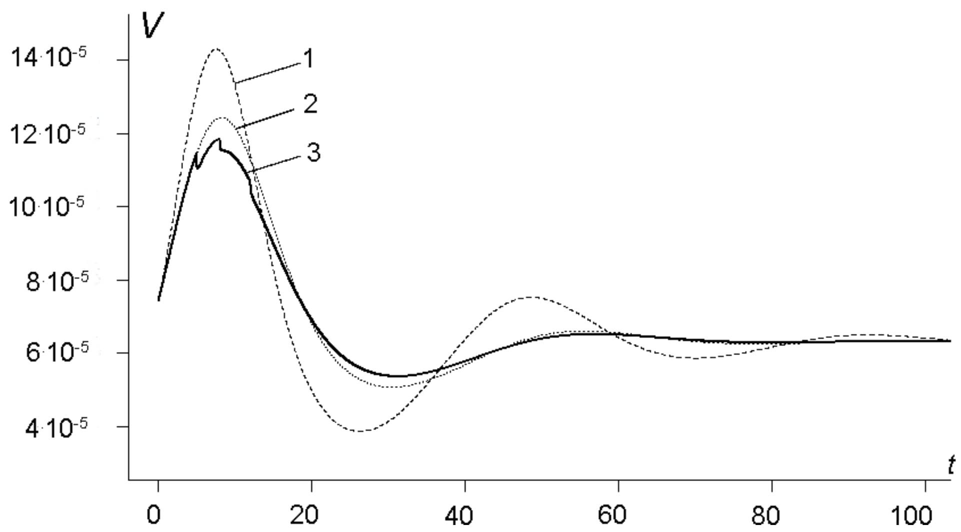


Рис. 1. Динаміка антигенів в епіцентрі зараження при $\varepsilon D^V = 0.00$ і $\varepsilon D_*^W = 0.00$ (крива 1); $\varepsilon D^V = 0.05$ і $\varepsilon D_*^W = 0.00$ (крива 2); $\varepsilon D^V = 0.05$ і $\varepsilon D_*^W = 0.05$ (крива 3)

ного розсіювання діючих чинників не враховується та відсутня адсорбція (крива 1); дифузійне розсіювання діючих чинників враховується, але адсорбція відсутня (крива 2); ефект дифузійного розсіювання враховується та має місце адсорбційне поглинання антигенів, яке починається у моменти часу $t_{W_1} = 5$, $t_{W_2} = 8$ і $t_{W_3} = 12$ (крива 3). Як і очікувалось, в останньому модельному випадку спостерігається найнижче максимальне значення прогнозної кількості антигенів, внаслідок чого забезпечено і відповідне зниження критичного рівня загострення інфекційного захворювання. Результати числових експериментів також засвідчили те, що ефективність застосування адсорбентів для стримування росту популяції антигенів залежить від моменту часу їх введення. Більш ефективний вплив на швидкість розмноження антигенів отримано у випадках, коли введення адсорбентів здійснювалось у періоди збільшення їх кількості. Урахування такої особливості дії адсорбційних препаратів є важливим для прийняття оптимізованих рішень щодо застосування адсорбційної терапії.

Висновки

У роботі узагальнено модель вірусної інфекції для прогнозування керованого впливу адсорбційної дії та імунотерапії на розвиток захворювання в умовах дифузійних збурень та температурної реакції організму, що є важливим елементом спеціалізованих систем прийняття рішень. Для знаходження розв'язку вихідної модельної сингулярно збуреної задачі із запізненнями модернізовано поетапну процедуру чисельно-асимптотичного наближення розв'язків відповідної послідовності задач без запізнення.

Результати числових експериментів демонструють додаткове зниження прогнозної кількості антигенів в результаті застосування адсорбційної терапії. Підтверджено, що введення адсорбентів у періоди інтенсивного зростання кількості вірусних елементів забезпечує достатньо ефективне зменшення швидкості їх розмноження, а, отже, і відповідне зниження надкритичної кількості антигенів та більш легке протікання хвороби. Наявність інструментарію для прогнозування динаміки інфекційного захворювання з урахуванням керованих впливів адсорбційної та імунної терапії в умовах температурної реакції організму та дифузійних збурень у спеціалізованих системах прийняття рішень дає можливість формувати відповідним чином оптимізовані програми лікування.

У перспективі є розвиток представленого підходу для урахування різних механізмів дії інших типів сорбційних препаратів, конвекції, умов змішаних інфекцій та керованих зосереджених впливів фармакотерапії і біостимуляції.

Література

1. Marchuk, G. L. (1997). Mathematical models of immune response in infectious diseases. *Dordrecht: Kluwer Press*. https://doi.org/10.1007/978-94-015-8798-3
2. Bocharov, G., Volpert, V., Ludewig, B., Meyerhans, A. (2018). Mathematical Immunology of Virus Infections, *Springer*, *Cham.* https://doi.org/10.1007/978-3-319-72317-4
3. Rusakov, S. V., Chirkov, M. V. (2018). Discrete Control of a Dynamical System with Delay Under Conditions of Uncertainty. *J Math Sci* 230, 762–765. https://doi.org/10.1007/s10958-018-3785-1
4. Bershadsky, M., Chirkov, M., Domoshnitsky, A., Rusakov, S., Volinsky, I. (2019). Distributed Control and the Lyapunov Characteristic Exponents in the Model of Infectious Diseases. *Complexity*, vol. 2019, Article ID 5234854. https://doi.org/10.1155/2019/5234854
5. Chimal-Eguia, J. C. (2021). Mathematical Model of Antiviral Immune Response against the COVID-19 Virus. *Mathematics*., 9(12), 1356 https://doi.org/10.3390/math9121356
6. Bomba, A. Y., Baranovsky, S. V., Pasichnyk, M. S., Pryshchepa, O. V. (2020). Modeling small-scale spatially distributed influences on the development of infectious diseases. *Mathematical Modeling and Computing*, 7(2), 310-321. https://doi.org/10.23939/mmc2020.02.310
7. Барановський, С. В., Бомба, А. Я. (2020). Узагальнення математичної моделі противірусної імунної відповіді Марчука-Петрова з урахуванням впливу малих просторово розподілених дифузійних збурень. *Математичне та комп'ютерне моделювання*. *Серія: Технічні науки*, (21, 5–24). https://doi.org/10.32626/2308-5916.2020-21.5-24
8. Бомба, А. Я., Барановський, С. В. (2020). Моделювання малих просторово розподілених впливів на динаміку інфекційного захворювання в умовах типу фармакотерапії. *Журнал обчислювальної та прикладної математики*, (1(133), 5–17). https://doi.org/10.17721/2706-9699.2020.1.01
9. Bomba, A., Baranovskii, S., Pasichnyk, M., Malash, K. (2020). Modeling of Infectious Disease Dynamics under the Conditions of Spatial Perturbations and Taking into account Impulse Effects. *Proceedings of the 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine* (Växjö, Sweden, November), 19-21, 119–128. http://ceur-ws.org/Vol-2753/paper10.pdf
10. Quintela, B. de M., dos Santos, R. W., Lobosco, M. (2014). On the coupling of two models of the human immune response to an antigen. *BioMed Research International*, (Vol. 2014), Article ID 410457. https://doi.org/10.1155/2014/410457
11. Su, B., Zhou, W., Dorman, K. S., Jones, D. E. (2009). Mathematical Modelling of Immune Response in Tissues. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, (Vol. 10), Article ID 537013. https://doi.org/10.1080/17486700801982713
12. Bocharov, G., Danilov, A., Vassilevski, Y., Marchuk, G., Chereshnev, V., Ludewig, B. (2011). Reaction-Diffusion Modelling of Interferon Distribution in Secondary Lymphoid Organs. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, (Vol. 6, 7, 13–26). https://doi.org/10.1051/mmnp/20116702
13. Pigozzo, A. B., Macedo, G. C., dos Santos, R. W. *et al.* (2013). On the computational modeling of the innate immune system. *BMC Bioinformatics* 14 (Suppl 6), S7. https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-S6-S7
14. Yoon, C., Kim, S., & Hwang, H. J. (2020). Global well-posedness and pattern formations of the immune system induced by chemotaxis. *Mathematical biosciences and engineering.* (Vol. 17(4), 3426–3449). https://doi.org/10.3934/mbe.2020194
15. Барановский, С. В., Бомба, А. Я., Ляшко, С. И. (2021). Принятие решений при моделировании динамики инфекционного заболевания с учетом диффузионных возмущений и сосредоточенных воздействий. *Проблемы управления и информатики*, 3, 115-129. https://doi.org/10.34229/1028-0979-2021-3-10
16. Baranovsky, S. V., Bomba, A. Ya. and Lyashko S. I. (2022). Generalization of the antiviral immune response model for complex consideration of diffusion perturbations, body temperature response, and logistic antigen population dynamics. *Cybernetics and Systems Analysis*, (Vol. 58, 4., 576-592). https://doi.org/10.1007/s10559-022-00491-w
17. Baranovsky, S. V., Bomba, A. Y. (2023). Generalizing the Infectious Disease Model Taking In to Account Diffusion Perturbations, Logistic Dynamics, and Biostimulation. *Cybernetics and Systems Analysis*, (Vol. 59, 1, 134-145). https://doi.org/10.1007/s10559-023-00549-3

References

1. Marchuk, G. L. (1997). Mathematical models of immune response in infectious diseases. *Dordrecht: Kluwer Press*. https://doi.org/10.1007/978-94-015-8798-3
2. Bocharov, G., Volpert, V., Ludewig, B., Meyerhans, A. (2018). Mathematical Immunology of Virus Infections, *Springer*, *Cham.* https://doi.org/10.1007/978-3-319-72317-4
3. Rusakov, S. V., Chirkov, M. V. (2018). Discrete Control of a Dynamical System with Delay Under Conditions of Uncertainty. *J Math Sci* 230.,762–765. https://doi.org/10.1007/s10958-018-3785-1
4. Bershadsky, M., Chirkov, M., Domoshnitsky, A., Rusakov, S., Volinsky, I. (2019). Distributed Control and the Lyapunov Characteristic Exponents in the Model of Infectious Diseases. *Complexity*, (Vol. 2019), Article ID 5234854. https://doi.org/10.1155/2019/5234854
5. Chimal-Eguia, J. C. (2021). Mathematical Model of Antiviral Immune Response against the COVID-19 Virus. *Mathematics*., 9(12), 1356 https://doi.org/10.3390/math9121356

6. Bomba, A. Y., Baranovsky, S. V., Pasichnyk, M. S., Pryshchepa, O. V. (2020). Modeling small-scale spatially distributed influences on the development of infectious diseases. *Mathematical Modeling and Computing*, 7(2), 310-321. https://doi.org/10.23939/mmc2020.02.310

7. Baranovsky, S. V., Bomba, A. Ya. (2020). Uzahalʹnennya matematychnoyi modeli protyvirusnoyi imunnoyi vidpovidi Marchuka-Petrova z urakhuvannyam vplyvu malykh prostorovo rozpodilenykh dyfuziynykh zburenʹ. Matematychne ta kompyuterne modelyuvannya. Seriya: Tekhnichni nauky, Vyp. 21, 5–24. [in Ukrainian]. https://doi.org/10.32626/2308-5916.2020-21.5-24

8. Bomba, A. Ya., Baranovsky, S. V. (2020). Modelyuvannya malykh prostorovo rozpodilenykh vplyviv na dynamiku infektsiynoho zakhvoryuvannya v umovakh typu farmakoterapiyi. Zhurnal obchyslyuvalʹnoyi ta prykladnoyi matematyk, № 1 (133), 5–17. [in Ukrainian]. https://doi.org/10.17721/2706-9699.2020.1.01

9. Bomba, A., Baranovskii, S., Pasichnyk, M., Malash, K. (2020). Modeling of Infectious Disease Dynamics under the Conditions of Spatial Perturbations and Taking into account Impulse Effects. *Proceedings of the 3rd International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine* (Växjö, Sweden, November 19-21, 2020), 119–128. http://ceur-ws.org/Vol-2753/paper10.pdf

10. Quintela, B. de M., dos Santos, R. W., Lobosco, M. (2014). On the coupling of two models of the human immune response to an antigen. *BioMed Research International,* (Vol. 2014), Article ID 410457. https://doi.org/10.1155/2014/410457

11. Su, B., Zhou, W., Dorman, K. S., Jones, D. E. (2009). Mathematical Modelling of Immune Response in Tissues. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, (Vol. 10), Article ID 537013. https://doi.org/10.1080/17486700801982713

12. Bocharov, G., Danilov, A., Vassilevski, Y., Marchuk, G., Chereshnev, V., Ludewig, B. (2011). Reaction-Diffusion Modelling of Interferon Distribution in Secondary Lymphoid Organs. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, (Vol. 6, No.7, 13–26). https://doi.org/10.1051/mmnp/20116702

13. Pigozzo, A. B., Macedo, G. C., dos Santos, R. W. *et al.* (2013). On the computational modeling of the innate immune system. *BMC Bioinformatics* (14 (Suppl 6), S7). https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-S6-S7

14. Yoon, C., Kim, S. & Hwang, H. J. (2020). Global well-posedness and pattern formations of the immune system induced by chemotaxis. *Mathematical biosciences and engineering*, (Vol. 17(4), 3426–3449). https://doi.org/10.3934/mbe.2020194

15. Baranovsky, S. V., Bomba, A. Ya., Lyashko, S. I. (2021). Prinyatiye resheniy pri modelirovanii dinamiki infektsio-nnogo zabolevaniya s uchetom diffuzi-onnykh vozmushcheniy i sosredotochennykh vozdeystviy. Problemy upravleniya i informatiki, (3., 115-129). [in Russian]. https://doi.org/10.34229/1028-0979-2021-3-10

16. Baranovsky, S. V., Bomba, A. Ya. and Lyashko, S. I. (2022). Generalization of the antiviral immune response model for complex consideration of diffusion perturbations, body temperature response, and logistic antigen population dynamics. *Cybernetics and Systems Analysis*, (Vol. 58, 4, 576-592). https://doi.org/10.1007/s10559-022-00491-w

17. Baranovsky, S. V., Bomba, A. Y. (2023). Generalizing the Infectious Disease Model Taking In to Account Diffusion Perturbations, Logistic Dynamics, and Biostimulation. *Cybernetics and Systems Analysis,* (Vol. 59, 1, 134-145). https://doi.org/10.1007/s10559-023-00549-3

The article has been sent to the editors 14.11.23.
After processing 18.11.23.
Submitted for printing 30.11.23.